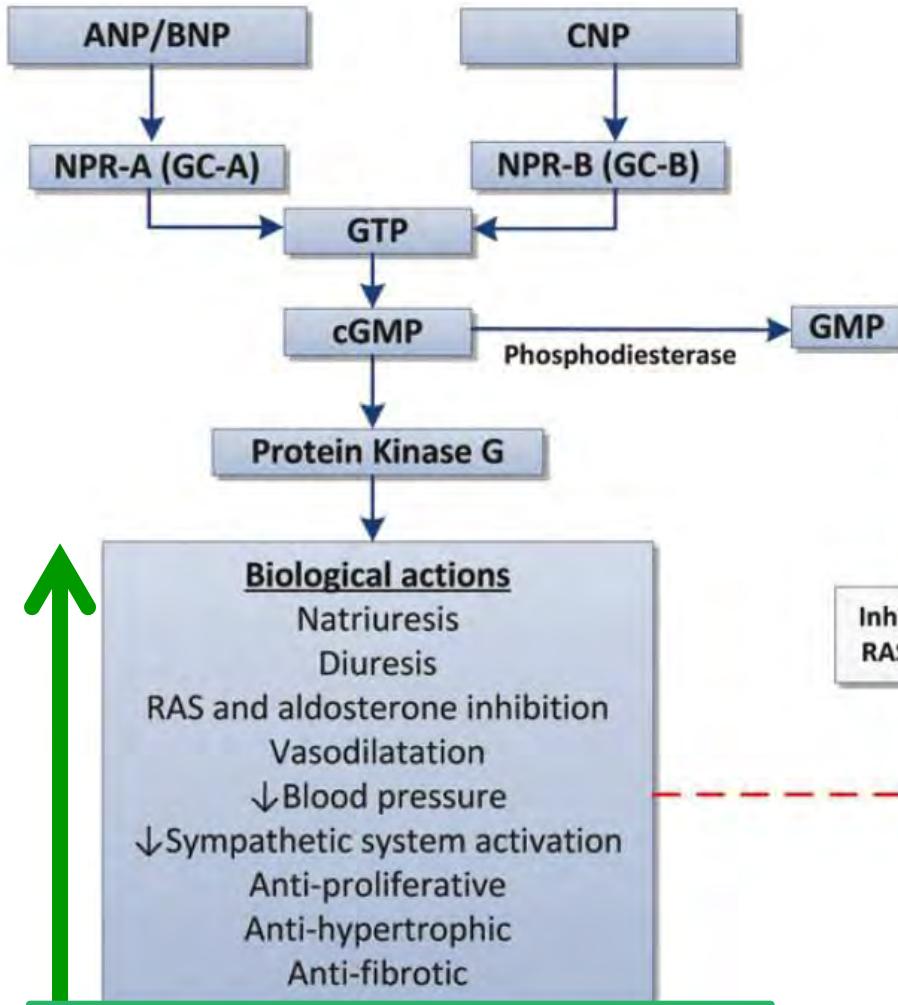


*Neuer pharmakologischer Ansatz zur Therapie der Herzinsuffizienz ARNI – erste **klinische Erfahrungen***

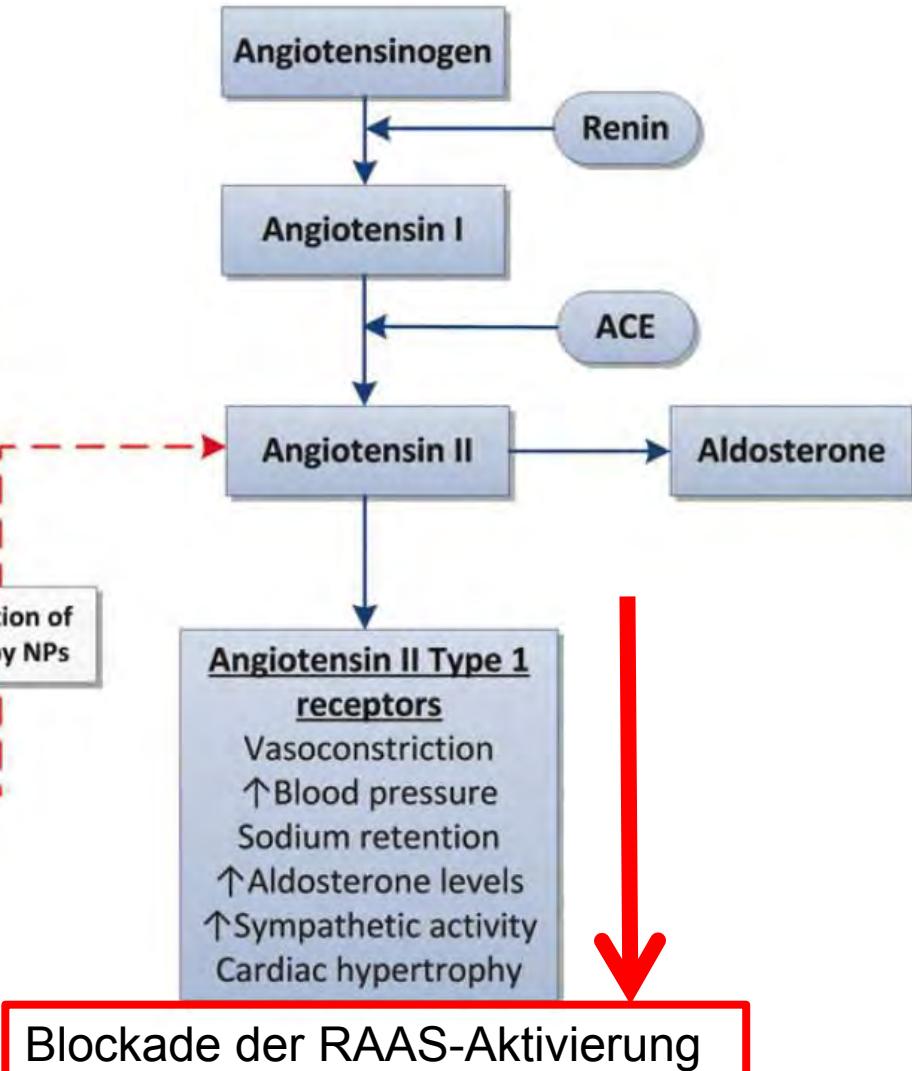
Andrew Remppis
HGZ-Bad Bevensen

ARNI Prinzip

Sacubitril



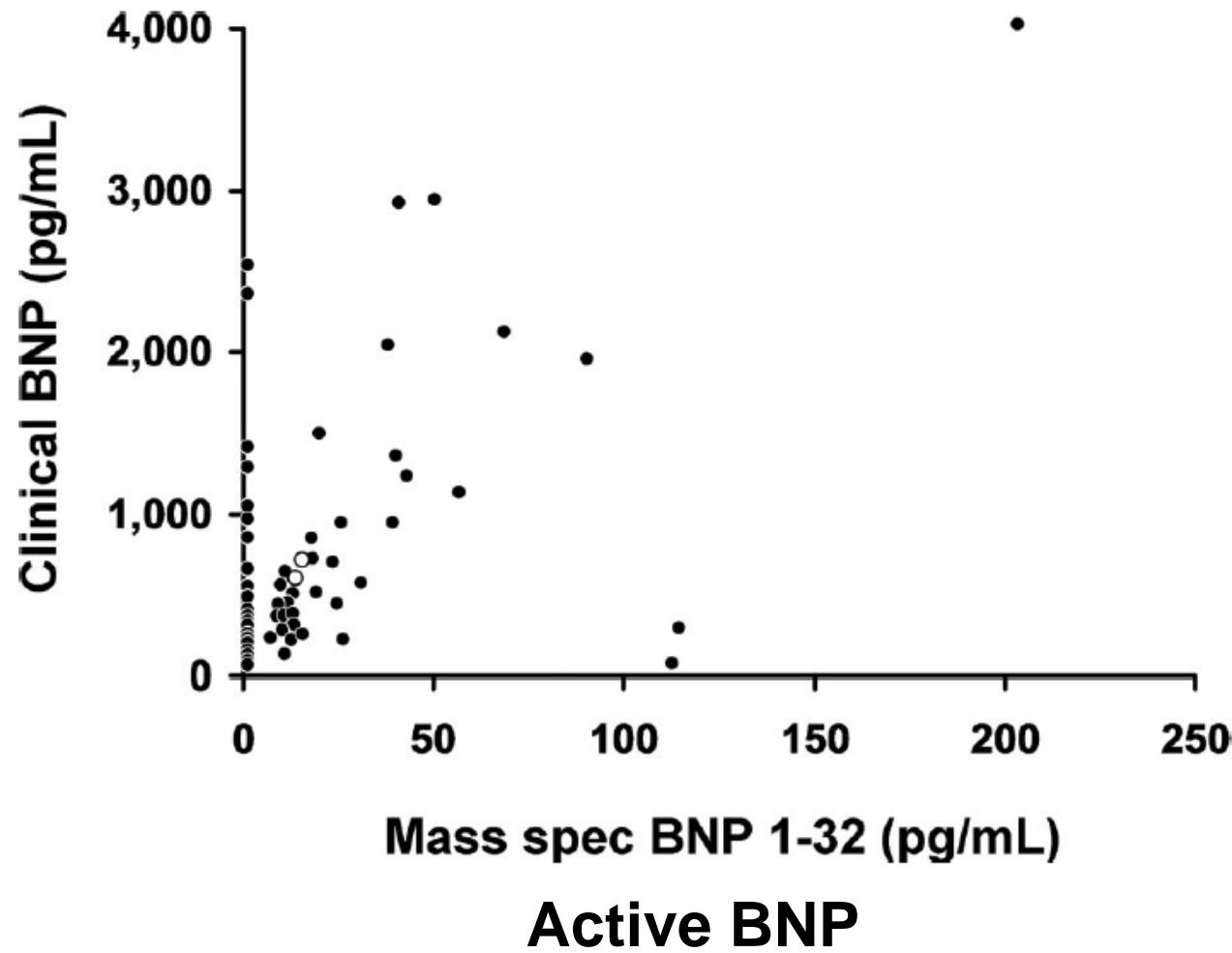
Valsartan



Aktivierung der RAAS-Blockade

Blockade der RAAS-Aktivierung

Comparison of Mass Spectrometry and Clinical Assay Measurements of Circulating Fragments of B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Chronic Heart Failure



Miller et al 2011

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 11, 2014

VOL. 371 NO. 11

Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure

NYHA	% Entresto	% Enalapril
I	4,3	5
II	71,6	69,3
III	23,1	24,9
IV	0,8	0,6

Studie an ambulanten Patienten mit
Höchstdosierungen !!

Table 1 Specific heart failure patient subgroups representing a challenge for the implementation of LCZ696 in clinical practice

Clinical characteristics	Marginally low blood pressure Hospitalization for AHF NYHA IV class Advanced heart failure
Drug therapy-related characteristics	ACEi-naïve patients Intolerance to ACEi or ARB Low ACEi dose High ACEi dose Patients on ARBs therapy

Patientin A.R., 71J

Aufnahme wegen schwerer li/re Dekompensation

- Zn ACVB-OP und MKR, EF 18%, 2009
- Panlobuläres Lungenemphysem
- NT-proBNP **11444ng/l** bei GFR von > 60 ml/min
- seit 4 Monaten Xarelto wg LE
- Ramipril, Nebivolol, Aldactone

Patientin A.R., 71J

Aufnahme wegen schwerer li/re Dekompensation

- Echo nach klinischer Rekompensation:
EF 20%, MI III, TI III mit deutlicher Verschlechterung der RV Funktion, PAP bei hochgradiger TI nicht verwertbar
- reHK nach klinischer Rekompensation:
PAP 47/17/31, Wedge mean 23 , V-Welle 37 , RA 16,
enddiastolischer Druckangleich als Zeichen der massiven
Dilatation aller Herzhöhlen, Zeichen einer mittelgradigen
TI, SVR 1500 dynes, PVR 190 dynes, **HZV 3,7 l/min**
NTproBNP 6517 ng/l

Patientin A.R., 71J

Aufnahme wegen schwerer li/re Dekompensation

- Echo unter Therapie mit Entresto:

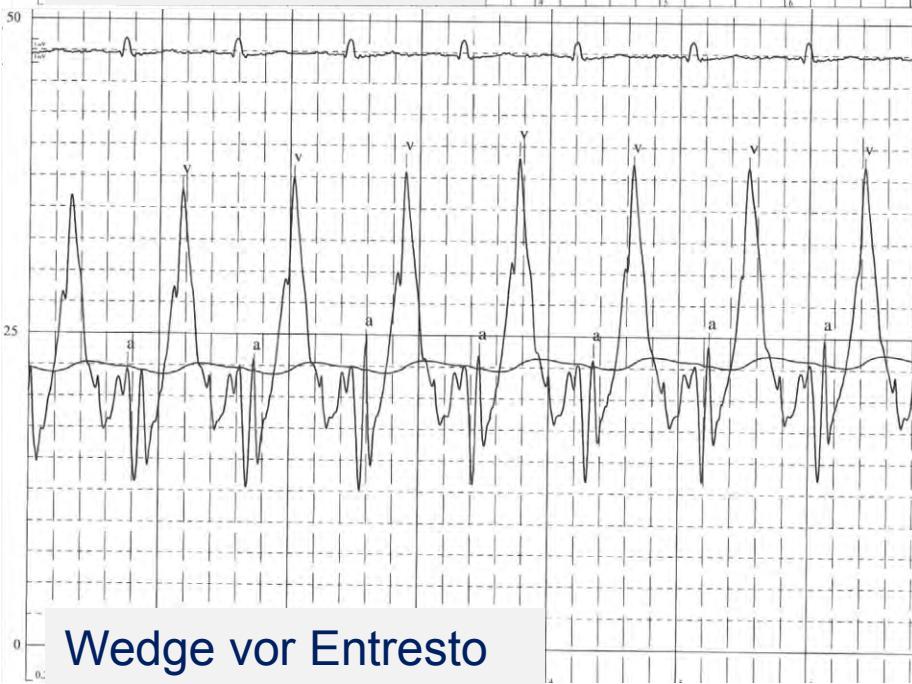
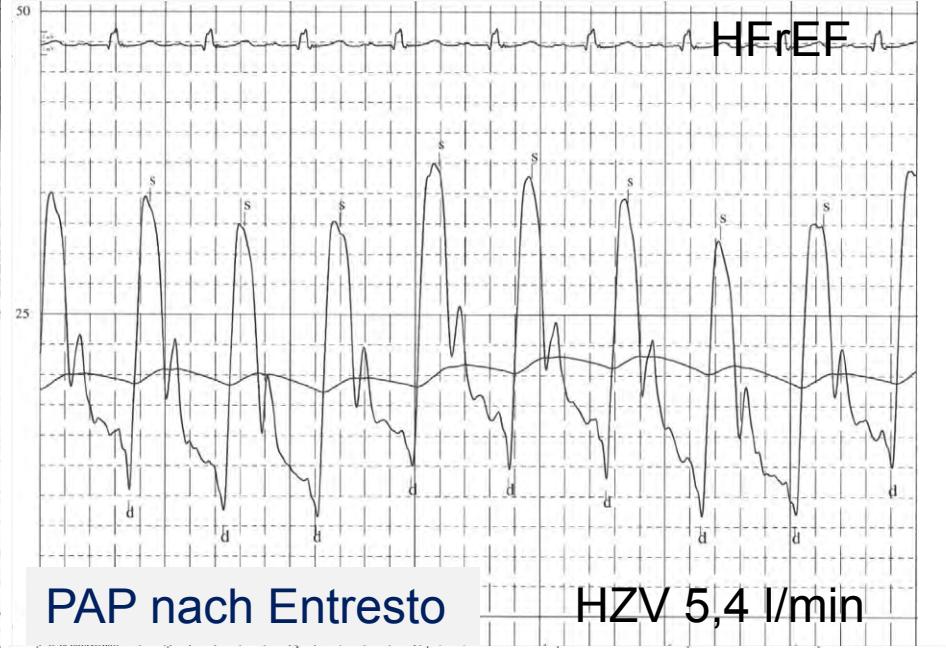
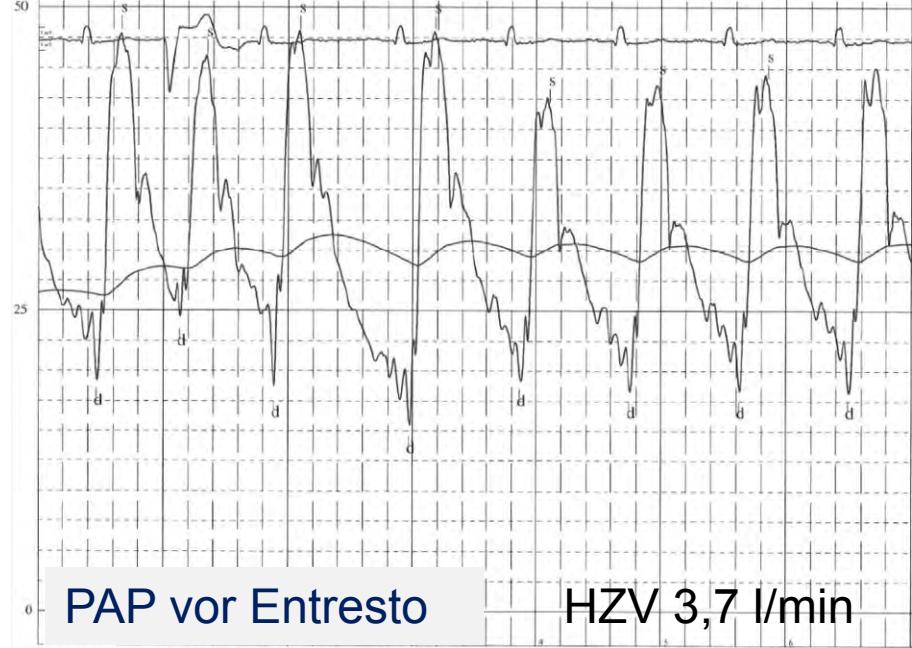
MI II, TI nur noch I-II, LV deutlich verkleinert, RV fast völlig normalisiert, Lebervenen nicht mehr gestaut,

- reHK unter Therapie mit Entresto:

PAP 35/10/20, Wedge mean 9, keine sign V-Welle, RV enddiastolisch 5, RA 1, SVR 1000dynes, PVR 140 dynes,
HZV 5,4l/min NTproBNP 1994ng/l !!

Entscheidung: zunächst konservativ, da sich Patientin deutlich besser fühlt und daher jede OP ablehnt.

HFrEF



Patientin A.R., 71J, Hämodynamik

NEP-Inhibition attenuiert das pulmonalarterielle Remodelling und senkt den systolischen PA-Druck

J Appl Physiol (1985). 1993 Oct;75(4):1615-23.

Neutral endopeptidase inhibition attenuates development of hypoxic pulmonary hypertension in rats.

Klinger JR¹, Petit RD, Warburton RR, Wrenn DS, Arnal F, Hill NS.

Pulm Pharmacol. 1992 Jun;5(2):111-4.

Effects of SCH 34826, a neutral endopeptidase inhibitor, on hypoxic pulmonary vascular remodelling.

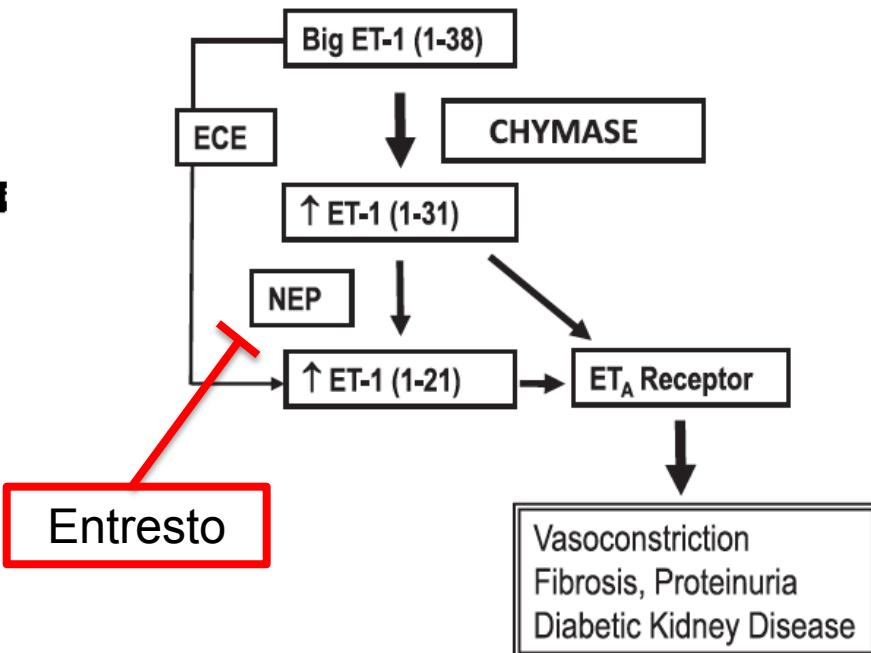
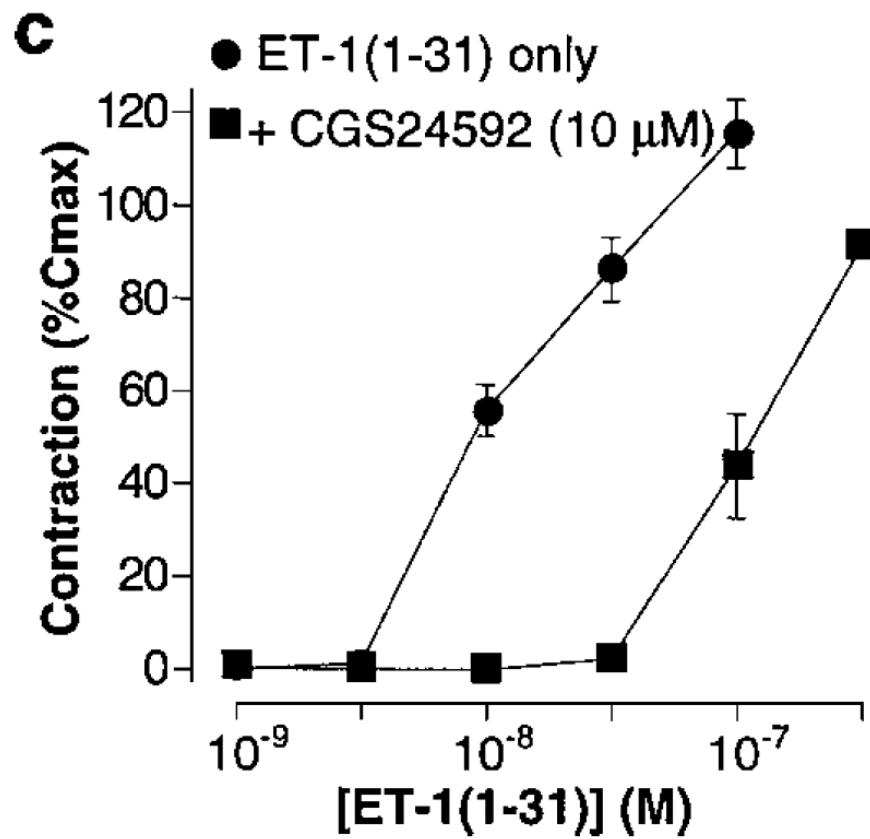
Stewart AG¹, Sheedy W, Thompson JS, Morice AH.

Br J Pharmacol. 1994 Dec;113(4):1121-6.

Neutral endopeptidase (NEP) inhibition in rats with established pulmonary hypertension secondary to chronic hypoxia.

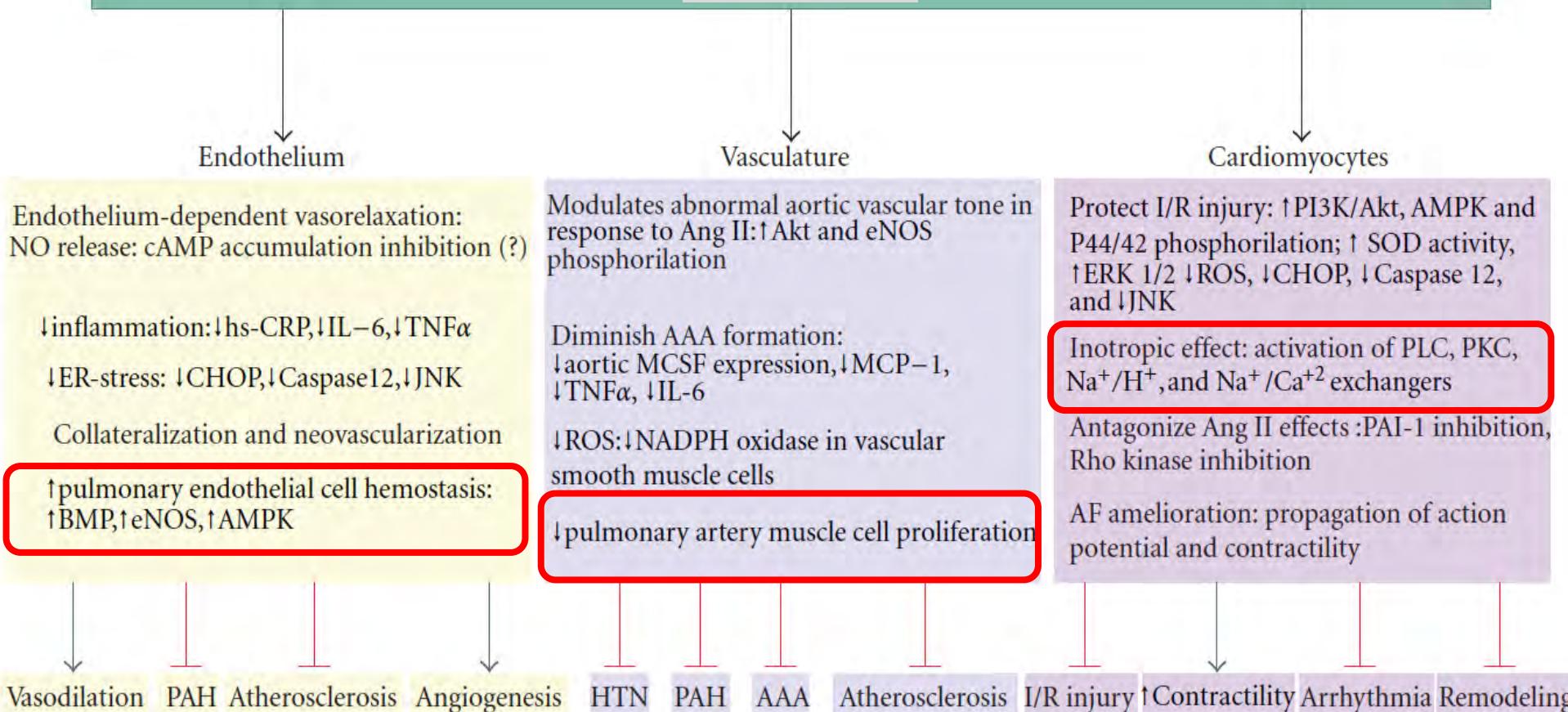
Thompson JS¹, Sheedy W, Morice AH.

Role of endothelin-converting enzyme, chymase and neutral endopeptidase in the processing of big ET-1, ET-1(1-21) and ET-1(1-31) in the trachea of allergic mice



Neprilysin-Inhibitor
CGS24592

APELIN



Synthetic linear Apelin mimetics
for the treatment of heart failure

Kazemi-Bajestani et al, 2012

Patientin P.M., 76 J

Aufnahme wegen Dyspnoe NYHA III-IV
seit 5 Jahren abfallende Belastbarkeit

- Diffuse KHK ohne Interventionspflicht, EF 53%
- Schwer einstellbarer Hypertonus
- Nierenarterienstenose re mit 70%
- VHF
- Reaktive Depression, Schlafstörungen
- Eisenmangel
- NT-proBNP 3300ng/l bei GFR von 46ml/min

Patientin P.M., 76 J

Aufnahme wegen Dyspnoe NYHA III-IV
seit 5 Jahren abfallende Belastbarkeit

- Aufsättigung mit Amiodaron und KV in SR
- PTA und Stenting der NAST
- Iv Gabe von Ferinject 500mg
- Vitamin D und Tryptophan
- Progesteron 200mg als Schlafmittel
- Einstellung auf Entresto
- NT-proBNP 113 ng/l bei GFR von 35ml/min

Patientin P.M., 76 J

Aufnahme wegen Dyspnoe NYHA III-IV
seit 5 Jahren abfallende Belastbarkeit

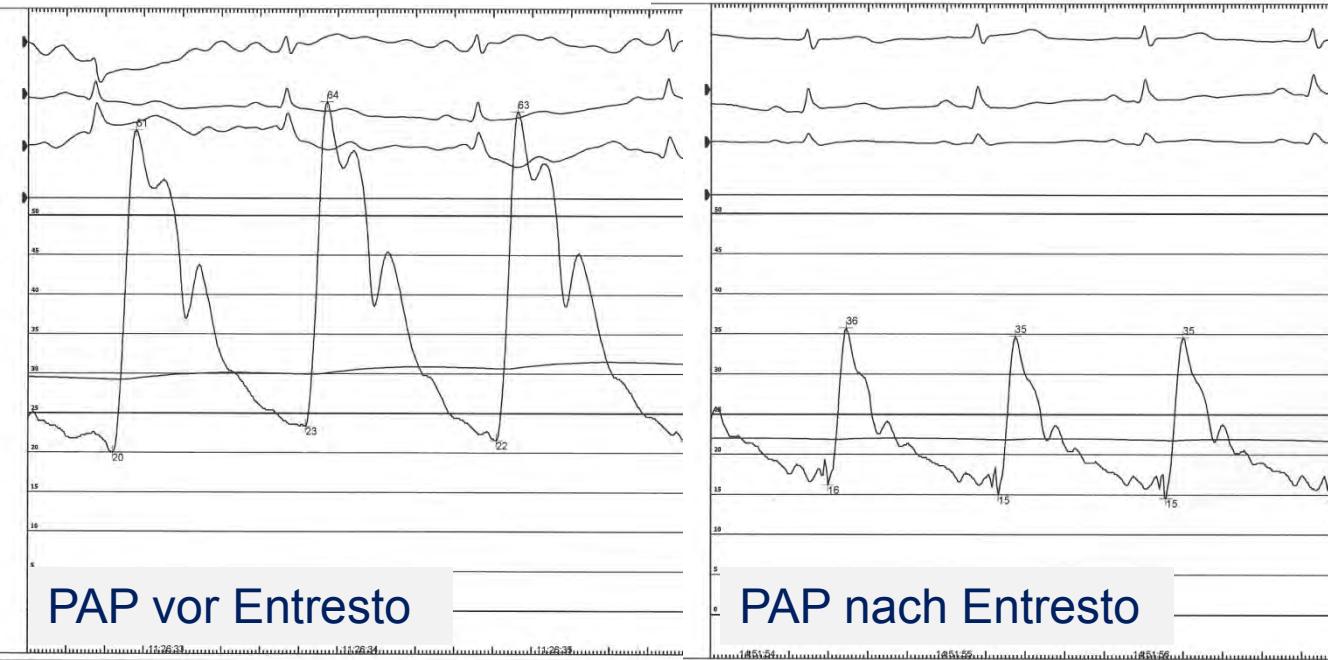
- Echo nach KV:
EF 53%, **LS 15%**, TI II-III, Tricuspidalanulus 4,73cm, RA Fläche 34cm², LA Fläche 24cm², RV Funktion deutlich eingeschränkt
- reHK nach KV in SR:
PAP 58/18/33, Wedge mean 24 , V-Welle 38 , RA 7, SVR 3000 dynes, PVR 240 dynes

Patientin P.M., 76 J

Aufnahme wegen Dyspnoe NYHA III-IV
seit 5 Jahren abfallende Belastbarkeit

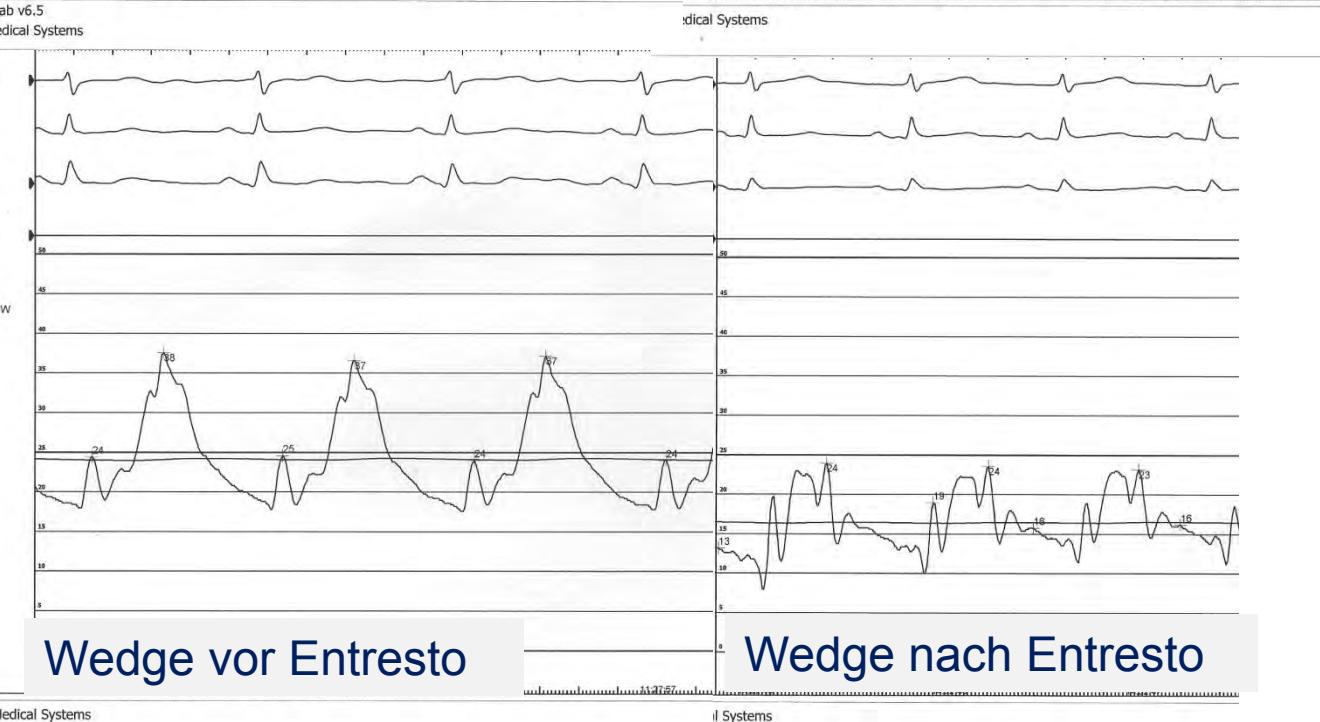
- Echo unter Therapie mit Entresto:
EF 53%, **LS 18%**, TI I, Tricuspidalanulus 3,07cm, RA Fläche 15cm², LA Fläche 18cm², RV Funktion visuell normalisiert
- reHK unter Therapie mit Entresto:
PAP 35/14/22, Wedge mean 16, RA 5, SVR 2000 dynes,
PVR 80 dynes

HFpEF



PAP vor Entresto

PAP nach Entresto



Wedge vor Entresto

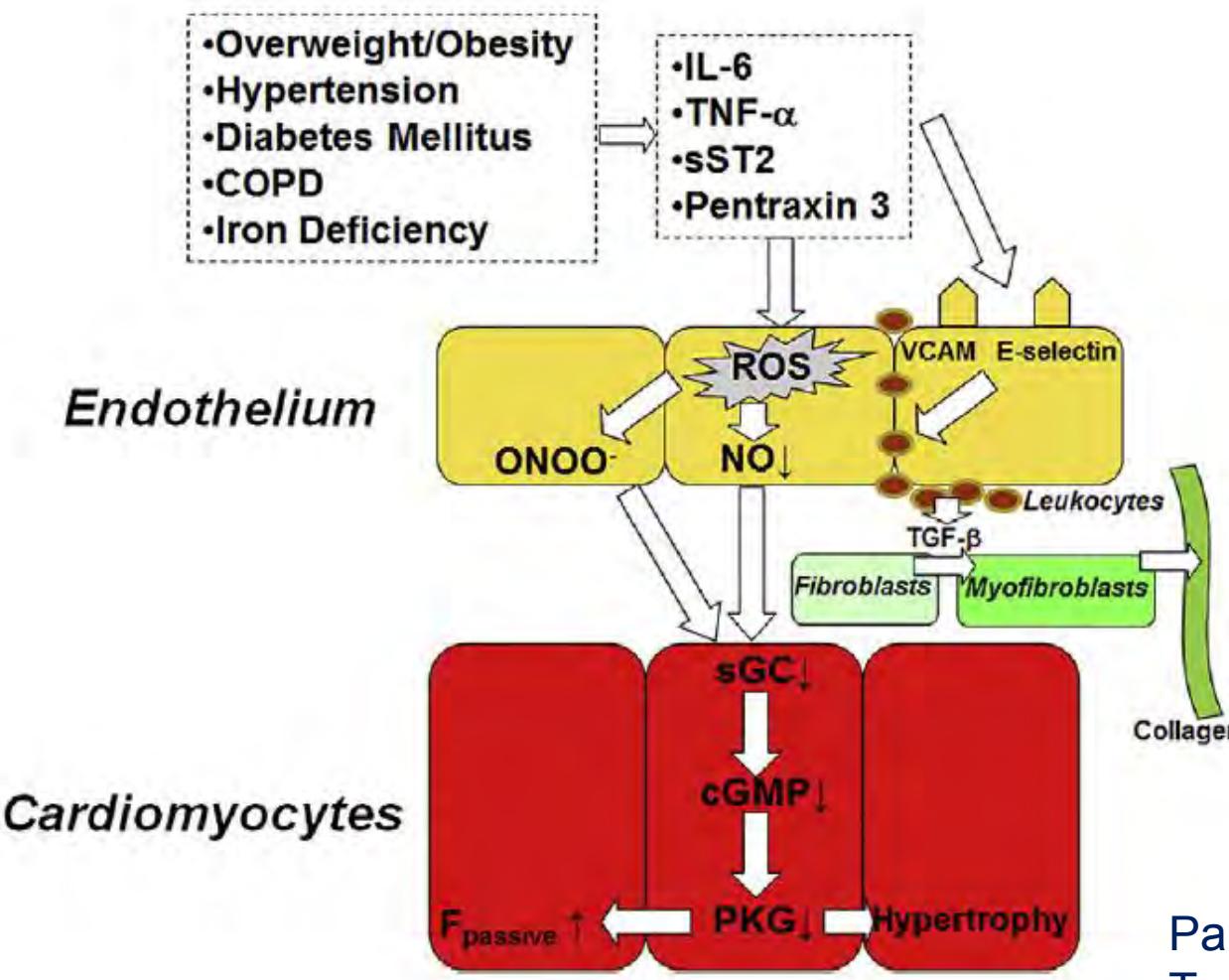
Wedge nach Entresto

Hämodynamik
♀ P.M., 76J

GFR 56 ml/min
nach 6 Monaten

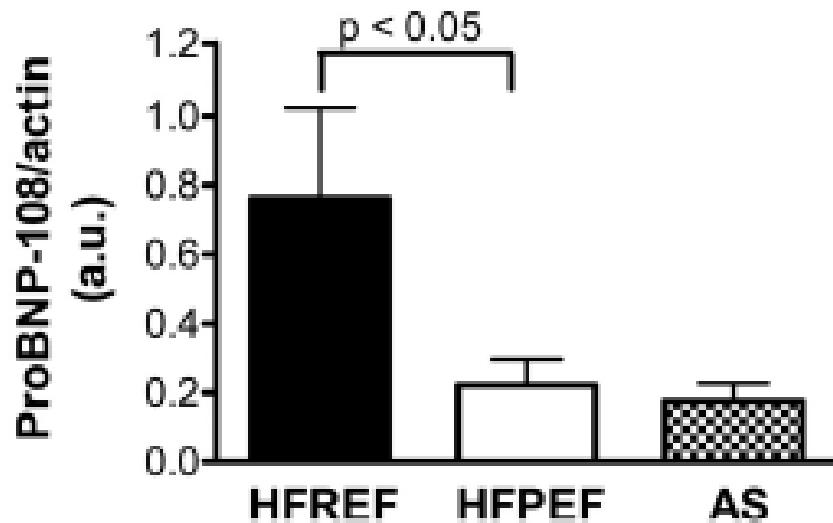
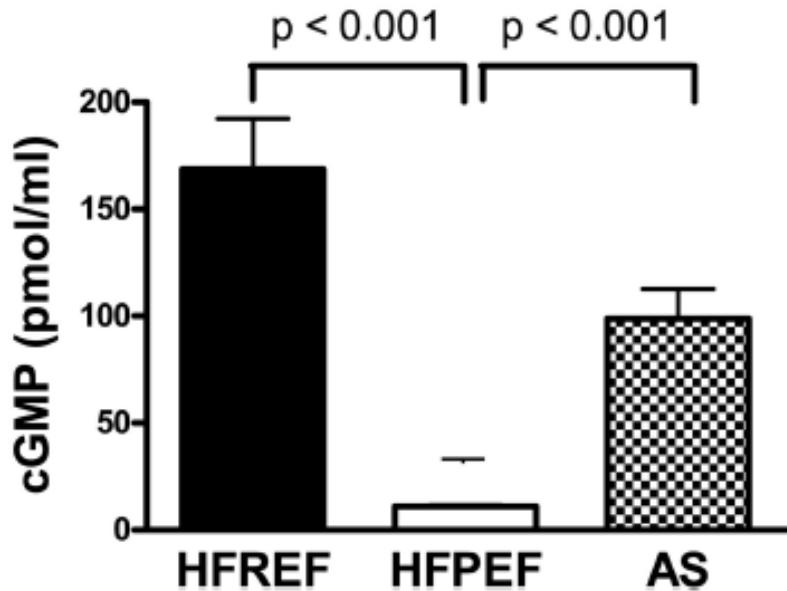
A Novel Paradigm for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction

Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling Through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation



Paulus and
Tschöpe, 2013

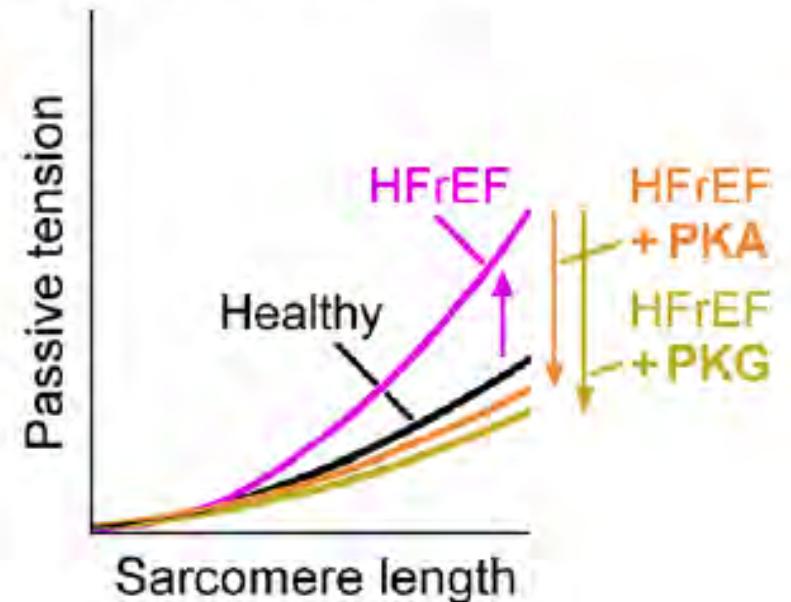
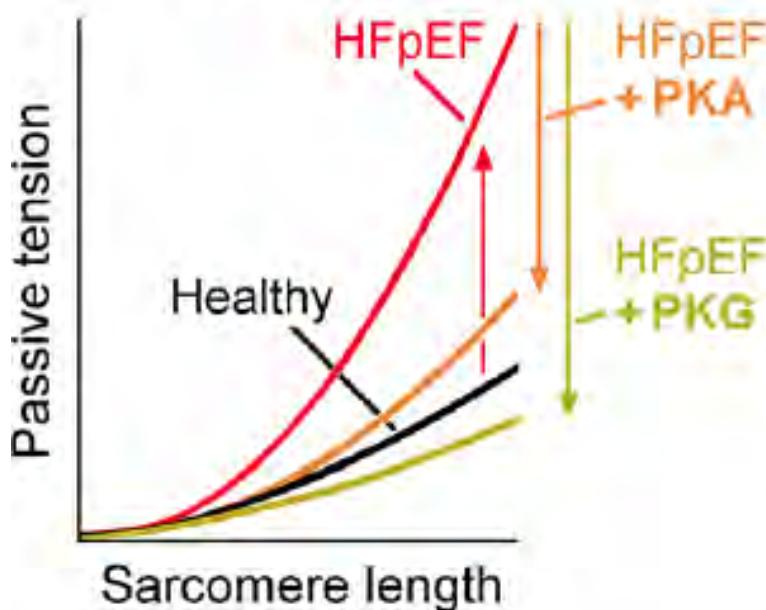
Low Myocardial Protein Kinase G Activity in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction



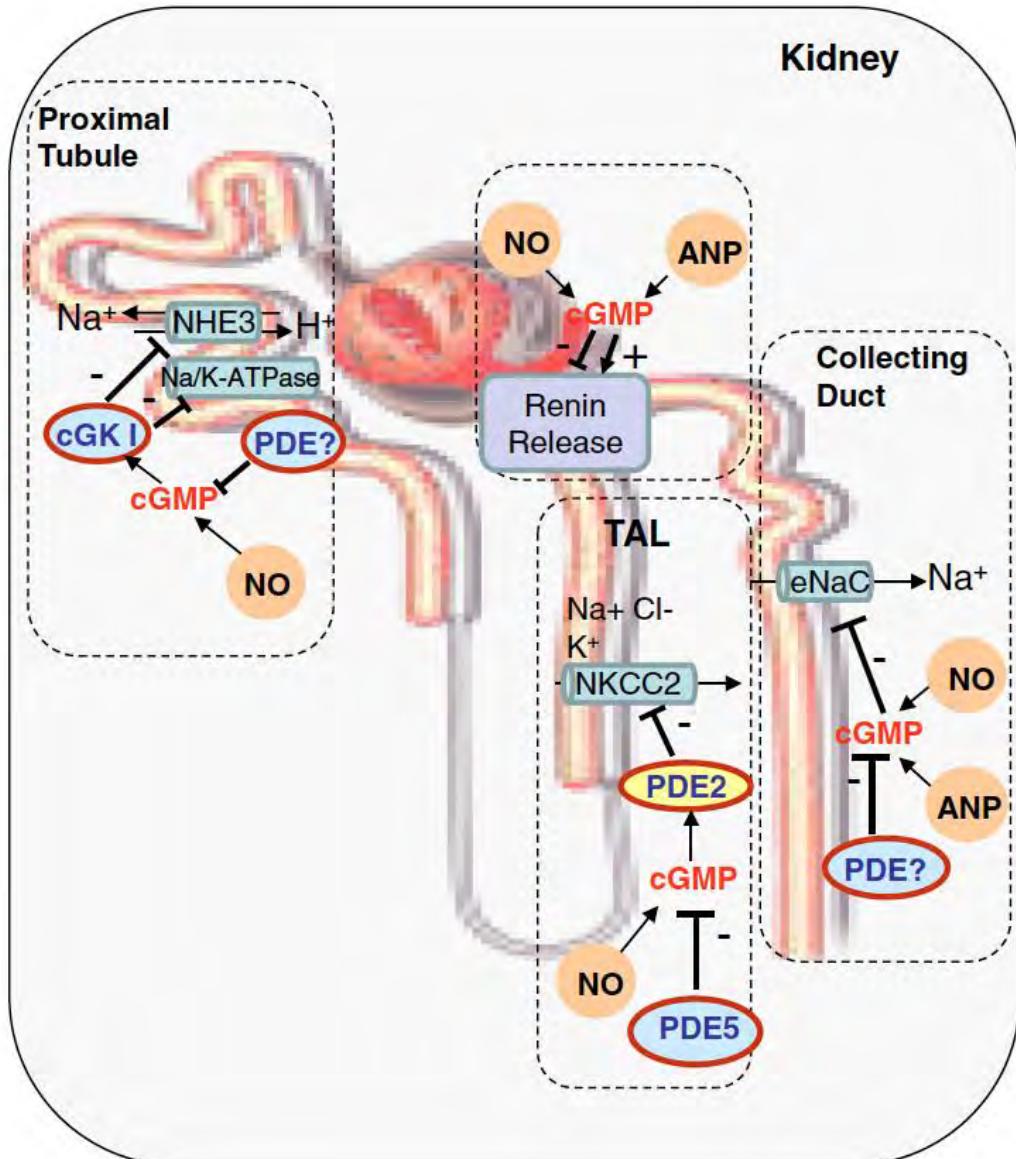
Van Heerebeck 2012

Titinphosphorylierung

Modification due to altered titin phosphorylation



Cyclic GMP: Effects on Natriuresis



Proximal Tubule

NHE3 ↓ und Na⁺/K⁺ ATPase↓
→ Pressure Natriuresis↑

Distal Tubule

Na-K- 2Cl co-transporter ↓
→ Natriuresis↑

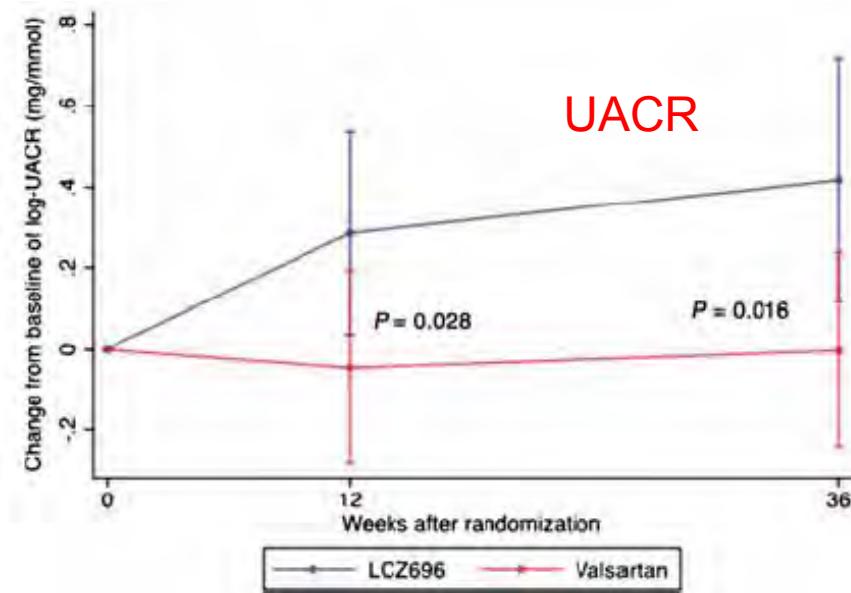
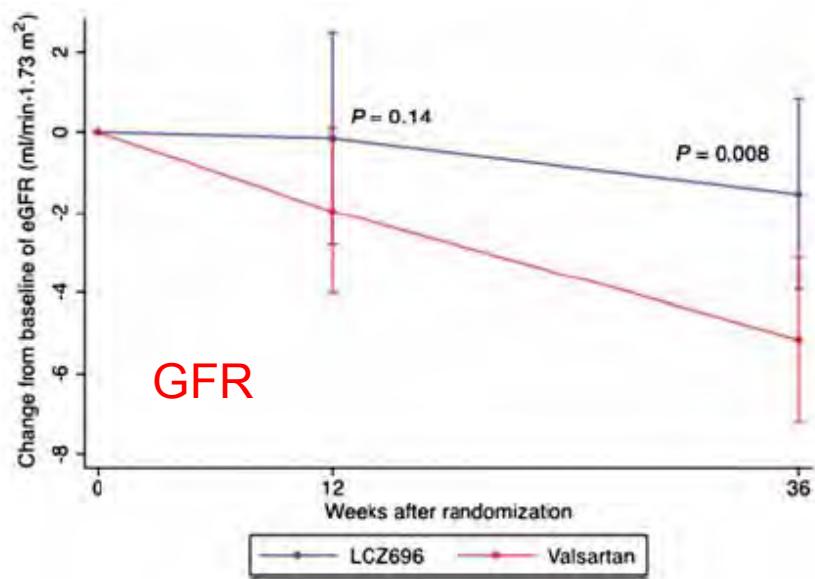
Juxtaglomerular

Renin ↓ (NO), ↑ (BNP)

Collecting Duct

Epithelial Na⁺ channel ↓ und
Na⁺/K⁺ ATPase↓
→ Natriuresis↑

Renal effects of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in patients with heart failure and preserved ejection fraction



eGFR (ml/min per 1.73 m ²)	LCZ696	Valsartan	P-value	Adjusted P-value
Baseline	66.5 ± 19.4	64.3 ± 21.3	0.34	0.35 ^a
12 weeks: change from baseline	-0.2 ± 14.9	-2.0 ± 11.9	0.29	0.14 ^b
36 weeks: change from baseline	-1.5 ± 13.1	-5.2 ± 11.4	0.025	0.008 ^b

Voors et al, 2015

Effect of renal function on the pharmacokinetics of LCZ696

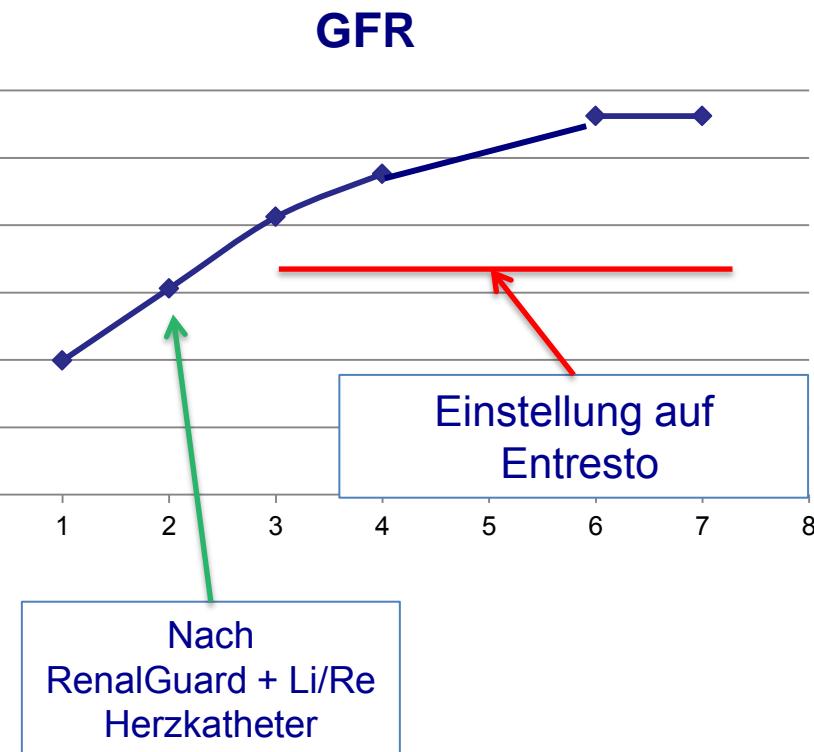
CreaClearance (ml/min)	T/2 (h)	AUC (0-24h)
>80	12	
50 to < 80	21,3	x 2,1
30 to < 50	23,7	x 2,24
<30	38,5	x 2,7

Ayalasomayajula et al 2016

77 jähriger Patient

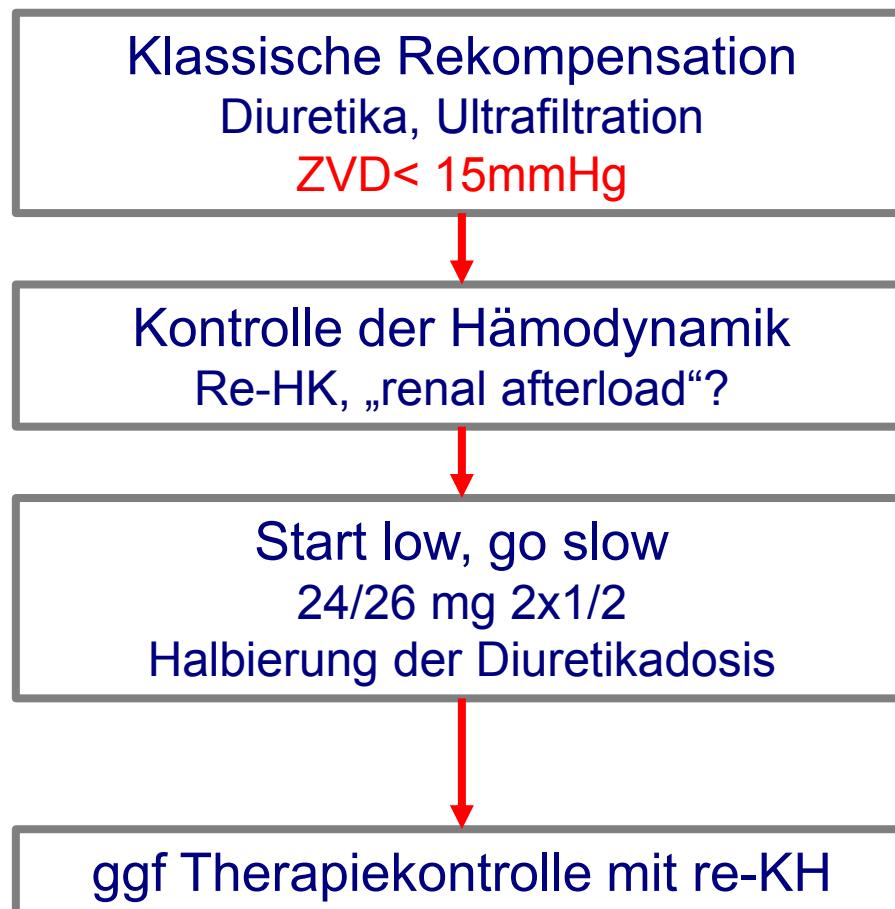
DM, dil CMP, pulmonale Hypertonie Typ II, CKD IV-V

VWD 8 Tage
Tag 1 GFR 19,9
Tag 2 RenalGuard + Li/Re Herzkatheter (GFR 30,6)
Tag 3 GFR 41,2
Einstellung auf Entresto
Tag 8 (Entlassung) GFR 56,2



Vorgehen bei dekompensierten Patienten

Cave: *Renal Afterload*

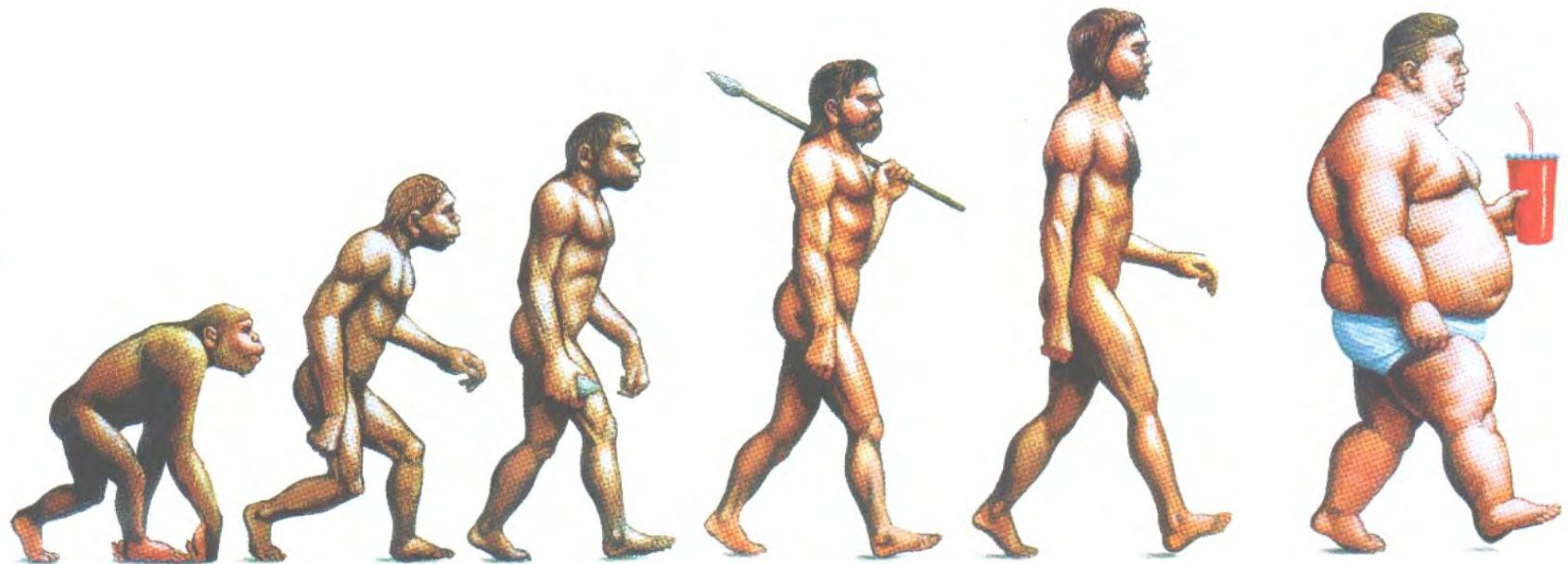
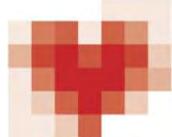


Entresto

Ein hämodynamisch/cardiorespiratorisches Medikament

- Balancierte Hämodynamik
 - Vor- und Nachlastsenkung (Therapie von Insuffizienzvitien)
 - Dilatation von Vas aff. + eff. (Erhalt der Filtration)
 - Senkung des *renal afterload* (Verhinderung des Nierenödems)
- Systemweite Wirkungen
 - Aufgrund Wiederankoppelung der Guanylatcyclase
 - Senkung des RR systemisch und pulmonal
 - Verbesserte O_2 Versorgung des Skelettmuskels
 - mutmaßlich positiv inotrop via Drosselung des Apelinabbaus
 - Verbesserte Lusitropie durch Titin-Pi
- **Cave:** bei Neueinstellung von dekompensierten Patienten zuvor klassische Rekompensation und reHK Kontrolle

It's the inflammation, stupid!



ba.remppis@hzg-bb.de